7.6 Elulemusfunktsioonide võrdlemine

Vahel proovitakse patsiente mingil moel turgutada või ravida. Kas sekkumisest oli kasu, kas sel oli mingitki mõju ravitavate elueale? Täpsemalt: kas eri töötluste (ravi) korral jäävad elulemusfunktsioonid samaks? Või on eri ravidel ikkagi mingisugune mõju elueale (elulemusfunktsioonile)?

Sarnane küsimus võib kerkida üles ka siis, kui tahame prognoosida patsientide tulevikku. Kas teatud sümptomite esinemine võiks mõjutada seda, kui kiiresti haigus progresseerub (patsient sureb)? Või huvipakkuval sümptomil puudub tegelikult seos patsiendi tulevase elueaga?

Selliseid hüpoteese saab testida log-rank testi (Mantel-Haenszeli testi) abil.

Selgitame log-rank testi tööd kahe grupi elulemusfunktsioonide võrdlemise näitel (intuitiivne tõestus).

Mantel-Hanzeli testi puhul vaadatakse eraldi iga ajamomenti, kui keegi sureb (ajamoment i). Olgu tollel ajahetkel jälgimise all ehk riski all r_{1i} inimest esimesest grupist ja r_{2i} inimest teisest grupist. Kui eluigade jaotus oleks mõlemas võrreldavas grupis sama, siis oleks tõenäosus, et surija on pärit 1. grupist leitav valemiga r_{1i}/r_i, kus $r_i = r_{1i} + r_{2i}$ (tingimusel, et riskigruppide suurused ehk jälgimise all olevate inimeste arvud ajahetkel i on fikseeritud — ehk vaatleme tinglikku jaotust). Seega sündmus: i. surija on pärit 1. grupist on Bernoulli jaotusega $D_{1i} \overset{H_0}{\sim} Be(r_{1i}/r_i)$ juhuslik suurus, (tingliku) keskväärtuse ja dispersiooniga $\mathrm{E}D_{1i} = r_{1i}/r_i; \mathrm{D}D_{1i} = r_{1i}r_{2i}/r_i^2$.

Kui aga i. hetkel sureb rohkem kui üks inimene (sureb d_i inimest), siis on esimesse gruppi sattuvate surijate arv hüpergeomeetrilise jaotusega $D_{1i} \sim Hypergeometric(r_i, r_{1i}, d_i)$. Hüpergeomeetrilise jaotuse keskväärtus on $\mathrm{E}(D_{1i}) = r_{1i}/r_i \cdot d_i$ ja dispersioon on leitav valemiga $\mathrm{D}(D_{1i}) = \frac{d_i r_{1i} r_{2i}(r_i - d_i)}{r_i^2(r_i-1)}$.

Kui vaatame tinglikke jaotuseid (tingimusel, et riskigruppide suurused on fikseeritud) siis on 1. grupis asetleidnud surmade arvud teineteisest sõltumatud (kui mingil hetkel on vaatluse all 10 inimest 1. grupist ja 10 inimest teisest grupist, siis tõenäosus, et sureb inimene 1. grupist ei sõltu sellest, kas eelmisel ajahetkel suri inimene 1. grupist või 2. grupist — või vähemalt me eeldame sellist tinglikku sõltumatust).

Vaatame nüüd esimeses grupis nähtud surmade arvu $D_1 = \sum_i D_{1i}$. Esimese grupi surmade oodatavat arvu võime aga nullhüpoteesi kehtides leida ka tinglike keskväärtuste kaudu: $E = \sum_i r_{1i}/r_i$ (juhuslike suuruste D_{1i} tinglike keskväärtuste summa). Kui esimeses grupis inimesed surevad varem kui teises grupis (nullhüpotees ei kehti), siis on kirjeldatud viisil arvutatud oodatav surmade arv (tinglike keskväärtuste summa) väiksem kui tegelikult nähtud surmade arv (näiteks kui kõigepealt surevad n_1 inimest esimesest grupist on oodatav surmade arv $n_1/(n_1+n_2)+(n_1-1)/(n_1+n_2-1)+\ldots+1/(n_2+1) << n_1$, sest kõik n_1 nullist erinevat liidetavat on väiksemad ühest). Seevastu kui oodatav surmade arv tuleb suurem nähtud surmade arvust võiks arvata, et esimeses grupis surevad inimesed hiljem kui teises grupis.

Mantel-Haenszeli testi teststatistikuks ongi esimesest grupist pärit tegelike ja oodatavate surmade arvu erinevus, mis on standardiseeritud dispersioonide summa abil:

$$\chi^2_{MH} = \frac{(D_1 - E)^2}{\sum_i \mathrm{D}(D_{1i})} \underset{n\to\infty}{\overset{H_0}{\sim}} \chi^2_{df=1}.$$

Vajadusel on võimalik antud teststatistikut üldistada võrdlemaks enam kui kahte elulemusfunktsiooni korraga.

Vaatame järgnevalt ühte näidet, kuidas konkreetsel juhul Mantel-Haenszeli teststatistiku väärtust leida.

Inimeste eluead gruppide kaupa:

```
grupp 1: 1  1  3  4
grupp 2: 2  3+ 5  5
```

Nende andmete põhjal võime kirja panna järgmise tabeli:

```
i r1 d1 r2 d2 r d p=r1/r  E
1  4  2  4  0 8 2 1/2     1
2  2  0  4  1 6 1 1/3     1/3
3  2  1  3  0 5 1 2/5     2/5
4  1  1  2  0 3 1 1/3     1/3
5  0  0  2  2 2 2 0       0
```

Kust võime leida: $E = 1 + 1/3 + 2/5 + 1/3 + 0 = 21/15 \approx 2{,}0667$. Suuruste D_{1i} (tinglikud) dispersioonid on järgmised: $\mathrm{D}(D_{11}) = 1/2 \cdot 1/2 \cdot 2 \cdot 6/7 \approx 0.428571$; $\mathrm{D}(D_{12}) = 2/6 \cdot 4/6 \cdot 1 \cdot 5/5 \approx 0.222222$; $\mathrm{D}(D_{13}) = 0{,}24$; $\mathrm{D}(D_{14}) \approx 0{,}22222$; $\mathrm{D}(D_{15}) = 0$.

Seega

$$\begin{aligned} Z_{MH} &= \frac{(D_1 - E)^2}{\sum_i \mathrm{D}(D_{1i})} \\ &= \frac{(4 - 2{,}0666\ldots)^2}{0{,}42857 + 0{,}22222 + 0{,}24 + 0{,}22222} \\ &= 3.358243. \end{aligned}$$

Tulemuseks saadud teststatistiku väärtus on napilt väiksem kui hii-ruut jaotuse 0,95-kvantiil: $\chi^2_{df=1;\alpha=0,95} = 3{,}84$, seega jääme nullhüpoteesi juurde: antud andmete põhjal pole võimalik tõestada, et elulemusfunktsioonid oleksid erinevad. Mis pole eriti üllatav — antud juhul on valim ikkagi väga väike.

R-is saab logrank-testi kasutada näiteks nii:

```
eluiga=c(1, 1, 3, 4,  2, 3, 5, 5)
surm  =c(1, 1, 1, 1,  1, 0, 1, 1)
grupp =c(1, 1, 1, 1,  2, 2, 2, 2)

library(survival)
survdiff(Surv(eluiga, surm)~grupp)
```

mis annab tulemuseks p-väärtuse 0,07.

Täiendavad ülesanded:

```
1. Vaata, mida tähendab riskifunktsioon (hazard function):

https://www.youtube.com/watch?v=KM23TDz75Fs

2. Loe ülevaadet, mis on Cox-i võrdeliste riskide mudel ja
milleks seda kasutatakse (Cox proportional hazard model):

http://www.bandolier.org.uk/painres/download/whatis/COX_MODEL.pdf

Esitama midagi pole tarvis, aga eksamil peab teadma mis on ja
milleks kasutatakse logrank-testi, riskifunktsiooni ja Cox'i
võrdeliste riskide mudelit.
```

Lisaks ootan teilt ettepanekuid eksami aja kohta.

Kuidas eksam hakkab välja nägema?

Kõigepealt saadan kokkulepitud ajal laiali kirjalikud ülesaned. Ülesannete vastuseid ootan kahe tunni pärast tagasi - lahendamisel võite kasutada kõiki materjale. Ülejärgmisel päeval peale kirjalikku eksamit tahan ma aga teiega ükshaaval videosilla vahendusel vestelda ja ülesannete lahenduskäikude kohta küsimusi esitada.